Aus der Abteilung für Experimentelle Anaesthesiologie
des Instituts für Anaesthesiologie
(Leiter : Prof. Dr. J. O. Arndt)

Sauerstoffverbrauch und Herz-Minutenvolumen in Narkose und im natürlichen Schlaf

— Eine Studie an Hunden —

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Haosheng Bi
aus Wuhan VR China

1983

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543915_0083

Aus der Abteilung für Experimentelle Anaesthesiologie
des Instituts für Anaesthesiologie
(Leiter: Prof.Dr.J.O.Arndt)

Sauerstoffverbrauch und Herz-Minutenvolumen in Narkose und im natürlichen Schlaf

- Eine Studie an Hunden -

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Haosheng Bi
aus Wuhan VR China

1983

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof.Dr. H.T. Brüster

Referent
gez.: Prof.Dr. J. O. Arndt

Korreferent
gez. Prof.Dr.G. Arnold

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	1-4
2.	Methode	5-9
3.	Ergebnisse	
3.1	Sauerstoffverbrauch und Herz-Minutenvolumen - Abhängigkeit von der Vigilanz	10-13
3.2	Korrelation zwischen Sauerstoff-verbrauch und Herz-Minutenvolumen	13-20
4.	Diskussion	21-26
5.	Zusammenfassung	27-28
6.	Literaturverzeichnis	29-31

Einleitung

Zwischen Sauerstoffverbrauch ($\dot{V}O_2$) und Herz-Minutenvolumen (HMV) besteht unabhängig von der Species, d.h. von der Maus bis hin zum Elefanten eine lineare Beziehung (Patterson et al., 1965). Ebenso eng korrelieren beide Parameter auch innerhalb einer Species (Barger et al., 1956), wenn ausgehend von körperlicher Ruhe der Sauerstoffverbrauch durch Muskelarbeit gesteigert wird. Diese Gesetzmäßigkeiten werden unter Begriffen wie "nutritive Regulation" oder "metabolische Autoregulation" (Guyton et al., 1973) als Zeichen dafür gewertet, daß die Einstellung des HMV im wesentlichen durch den $\dot{V}O_2$ reguliert wird. Bleibt dieses Regelprinzip aber auch in Narkose erhalten? Diese Frage ist nach wie vor offen und veranlaßte die eigenen Experimente. Die bisher zu diesem Problem publizierten Beobachtungen sind nämlich nicht schlüssig, weil die Versuchsbedingungen, besonders aber die Bezugswerte uneinheitlich sind. Diese Kritik gilt den Messungen des $\dot{V}O_2$ ebenso wie denen des HMV. Obschon man z.B. bei Stoffwechselstudien den $\dot{V}O_2$ verabredungsgemäß auf die Grundumsatzwerte bezieht (Benedict, 1938, Brody, 1945), wird dieser Bezug im anaesthesiologischen Schrifttum nur vereinzelt hergestellt (Topkin u. Artusio, 1956, Thauer, 1957), so daß es nicht überrascht, wenn nicht einmal über die Richtung der Sauerstoffverbrauchsänderung in Narkose Übereinstimmung herrscht. So basiert

die verbreitete Ansicht, Narkose vermindere den Sauerstoffbedarf, auf Versuchen, in denen der $\dot{V}O_2$ schon vor der Narkose deutlich oberhalb der gemessenen bzw. der nach Tabellen berechneten Grundumsatzwerte liegt (Shakman et al., 1951, Nunn u. Matthews, 1959, Braun et al., 1971). Zum gegenteiligen Schluß, daß nämlich der $\dot{V}O_2$ unter Narkose sogar zunimmt, kommen demgegenüber jene Autoren, die die Narkose-Effekte auf die individuell gemessenen Grundumsatzwerte (Topkin u. Artusio, 1956) bzw. auf die Sauerstoffverbrauchswerte im natürlichen Schlaf beziehen (Thauer, 1954). Die Richtung wie auch das Ausmaß der Narkose-bedingten Änderung des $\dot{V}O_2$ ist also im wesentlichen von den Ausgangsbedingungen abhängig.

Gleichgültig, ob nun die eingangs erwähnte gesetzmäßige Beziehung zwischen $\dot{V}O_2$ und HMV in Narkose erhalten bleibt oder nicht, stellt sich das Problem der Vergleichsbasis offensichtlich auch bei der Beurteilung des HMV in Narkose. Von Ausnahmen wie Ketamin abgesehen, herrscht auch hier die Ansicht vor, Narkosemittel senkten das HMV (Smith and Smith, 1972, Sonntag et al., 1978, Arndt u. Zindler, 1979). Diese Ansicht wird auch durch die publizierten Meßergebnisse gestützt, sofern man die Effekte mit den vor der Einleitung der Narkose gemessenen Werte vergleicht. Die Frage, in welchem Verhältnis aber das HMV zu den Stoffwechselbedürfnissen steht, wurde bisher jedoch nicht gestellt. Unter Verweis auf die negativ-

inotropen Effekte, die sich mit allen Narkosemitteln bei genügend hoher Konzentration als Zeichen ihrer toxischen Nebenwirkungen direkter Art am isolierten Herzmuskel bzw. am Herz-Lungen-Präparat nachweisen lassen (Fischer, 1973), werden aber in unzulässiger Weise Verminderung des HMV in Narkose generell als Ausdruck toxischer Nebenwirkungen der Narkosemittel gedeutet. Diese Interpretation ist aber nur dann richtig, sofern der Abfall des HMV nicht lediglich Folge einer Narkose-bedingten Abnahme des $\dot{V}O_2$ ist. Die hier angeschnittene Frage nach der Beziehung zwischen $\dot{V}O_2$ und HMV ist deshalb neben ihrer grundsätzlichen Bedeutung für das Verständnis der physiologischen Abstimmung beider Parameter aufeinander auch für die Beurteilung der Kreislaufumstellung in Narkose bzw. der Wirkung der Narkosemittel generell von Interesse.

Die eigenen Versuche wurden unter der Premisse durchgeführt, daß die Wirkung von Narkosemitteln auf den Kreislauf, speziell auf das HMV nur dann zu Tage tritt, wenn man die Effekte im Verhältnis zum $\dot{V}O_2$ bewertet und dabei den physiologischen Spielraum des Systems in Betracht zieht. Die eingangs erwähnte Korrelation zwischen $\dot{V}O_2$ und HMV bezieht sich auf Messungen bei Muskelarbeit, auf einen Aktivitätsbereich also, der nur mit größten Vorbehalten für Narkosestudien als Vergleich herangezogen werden kann. Es wurde deshalb an abgerichteten Hunden,

bei denen das HMV über chronisch implantierte Flußaufnehmer wie auch der $\dot{V}O_2$ ohne Belästigung der Tiere fortlaufend gemessen werden konnte, das Verhalten beider Parameter im unteren Aktivitätsbereich, d.h. bei körperlicher Ruhe bis hin zum natürlichen Schlaf verfolgt und im Verhältnis dazu den Narkose-Effekt betrachtet. Wie sich zeigen wird, unterliegen $\dot{V}O_2$ und HMV auch bei körperlicher Ruhe bis hin zum Schlaf und auch in Narkose den gleichen Gesetzmäßigkeiten wie bei Muskelarbeit.

Methode:

Species: Die Ergebnisse stammen von 6 Hunden (mittleres Körpergewicht 20.5; Extreme 14 bzw. 25 kg), an denen wiederholt bei 26 Versuchen die Wirkung von Thiopental (24 Versuche) und Halothan (2 Versuche) auf HMV und $\dot{V}O_2$ unter Berücksichtigung von Blutdruck und Herzfrequenz untersucht und mit den Verhältnissen im Wachzustand bzw. am schläfrigen oder schlafenden Tier verglichen wurde.

Die mit den Experimentatoren und Laboratorien völlig vertrauten Tiere waren abgerichtet, daß sie während der Versuche im Wachzustand ohne Zwang in rechter Seitenlage verharrten.

Vorbereitende Operationen: In Allgemeinnarkose (Chloralose 80 mg/kg/KG), bei maschineller Beatmung sowie unter sterilen Kautelen wurden bei allen Tieren zur Blutdruckmessung und zur Blutentnahme die Karotisarterien in Hautschlingen (Karotis-Schlingen) vorgelagert und nach Thorakotomie im 5. Interkostalraum zur fortlaufenden Ermittlung des Schlagvolumens ein elektromagnetischer Flußaufnehmer um die Aorta ascendens implantiert. Die Kabel des Flußaufnehmers wurden in einen Hauttunnel zwischen den Schulterblättern nach außen geführt, die Operationswunden fachgerecht verschlossen und die Tiere postoperativ veterinärmedizinisch betreut.

Die eigentlichen Versuche begannen erst dann, wenn die

Operationswunden verheilt waren, und die Tiere verhaltensmäßig gesund wirkten. Während der Genesungszeit wurden die Tiere täglich ins Labor gebracht und für die Versuche abgerichtet.

Meßparameter:

1. Der Sauerstoffverbrauch ($\dot{V}O_2$) wurde nach dem von Neuhof u. Mitarb. 1973 entwickelten Verfahren fortlaufend gemessen. Dabei befindet sich das Kopf-Halsgebiet des Tieres unter einer durchsichtigen Plastikhaube, durch die mit Hilfe einer Präzisionspumpe ein konstanter Luftstrom (20 l/min) gesaugt wird. Aus Luftstrom und Sauerstoffdifferenz zwischen Umgebungsluft und abgesaugter Luft (gemessen nach dem paramagnetischen Prinzip) errechnet sich der $\dot{V}O_2$, der automatisch unter Berücksichtigung des Barometerdruckes, der Temperatur, der Luftfeuchtigkeit, d.h. auf STPD-Bedingungen korrigiert wurde.

Bei zwei Versuchen in Halothan-Narkose wurde der $\dot{V}O_2$ mit dem Verfahren nach Herr et al. (1978) bei kontrollierter Beatmung gemessen. Dabei wird die Ausatmungsluft in einem Präzisionsspirometer (Ohio 840, Air Corp.) gesammelt und die minimalen exspiratorischen O_2-Konzentrationen massenspektrometrisch (Perkin-Elmer MGA 1100A) gemessen und $\dot{V}O_2$ (STPD) aus beiden Parametern berechnet.

2. Herz-Minutenvolumen: Mit Hilfe des implantierten Flußaufnehmers wurde das Schlagvolumen durch elektronische Integration des Flußsignals fortlaufend bestimmt. Der

Flußaufnehmer wurde vor Implantation in einem Strömungsmodel mit Kochsalzlösung geeicht. Durch Vergleich mit einer geeichten Spannungsquelle wurden die Verstärkungen am Meßgerät (Statham SP 2200) wie auch am Schreibgerät (Beckmann-Dynograph) bei jedem Versuch genau eingestellt. Aus Schlagvolumen und der gleichzeitig mit Hilfe eines Kardiotachometers bestimmten Herzfrequenz wurde schließlich das HMV berechnet.

3. Blutdruck: Zur elektromagnetischen Blutdruckmessung wurde eine Karotis-Arterie punktiert, und die eingeführte Plastikkanüle über einen Flüssigkeits-gefüllten Katheter mit einem Elektromanometer (Statham Db 23) verbunden.

4. Die Rektaltemperatur wurde mit einem Quecksilberthermometer verfolgt.

5. Die Partialdrucke von Sauerstoff und Kohlendioxyd sowie der pH-Wert im arteriellen Blut wurden während der Kontrollperiode und unter Narkose wiederholt mit dem Blutgas-Analysen-Gerät der Fa. Radiometer bestimmt.

Versuchsablauf: Die Versuche wurden im allgemeinen vormittags unter standardisierten Bedingungen durchgeführt; die Tiere waren seit mindestens 12 Stunden nüchtern, die Raumtemperatur betrug 24°C, die abgerichteten Tiere lagen ohne Zwang in einem ruhigen, abgedunkelten Raum in Seitenlage auf einem gepolsterten Untersuchungstisch.
Nach Punktion einer Karotis-Arterie für Blutdruckmessung

und Blutabnahmen und einer Pfotenvene für die Injektionen sowie nach Einrichtung des Registriersystems begannen die eigentlichen Versuche zunächst mit einer 1 - 4 Stunden dauernden Kontrollperiode unter fortlaufender Registrierung der verschiedenen Parameter. Da HMV und $\dot{V}O_2$ zu Beginn der Registrierperioden, und zwar bedingt durch die anfängliche Agitation der Tiere zunächst relativ hoch lagen, wurde in der Folgezeit abgewartet bis sich unter Beruhigung der Tiere beide Parameter auf einen möglichst niedrigen Wert eingestellt hatten bzw. bis die Tiere sogar schliefen.

Die Narkose wurde also immer erst dann eingeleitet, wenn die Tiere sich völlig beruhigt und einen entsprechend niedrigen $\dot{V}O_2$ bzw. ein entsprechend niedriges HMV hatten. Sie erhielten dann ein-, meist zweimal hintereinander in Abständen von 5 Minuten je 10 mg/kg Thiopental als Bolus intravenös injiziert, und es wurde unter fortlaufender Registrierung zugewartet bis die Tiere wieder erwachten und "ansprechbar" waren, was in der Regel innerhalb einer Stunde nach der letzten Thiopental-Injektion der Fall war.

Schließlich wurde in zwei Versuchen an zwei Hunden auch die Wirkung von Halothan untersucht. Den Tieren wurde nach der ersten Injektion von Thiopental die Trachea mit einem Ballon-Tubus intubiert und durch Füllung des Ballons mit Wasser sorgfältig gegen die Trachea abge-

dichtet.

Zur Vermeidung von Abkühlung während der Narkose wurde die Körperoberfläche der Tiere mit einer Infrarotlampe warm gehalten, so daß die Rektaltemperatur auf dem Ausgangswert des Wachzustandes blieb.

Analyse der Daten:

Aus den fortlaufenden Registrierungen wurden die Werte in Abständen von fünf min abgelesen, gemittelt und im Zeitverlauf dargestellt. Zur Ermittlung der linearen Korrelationsgleichung wurden $\dot{V}O_2$ und HMV die Kontrollwerte vor Narkoseeinleitung, d.h. die minimalen und maximalen Werte mit Zwischenwerten sowie auch Werte nach Erwachen aus der Narkose herangezogen.

Schließlich wurden auch der $\dot{V}O_2$ und das HMV in Narkose mit den maximalen und minimalen Kontrollwerten vor der Narkose verglichen und die Differenzen mit dem Student-t-Test für gepaarte Daten auf Signifikanz zum 5%-Niveau getestet.

Ergebnisse

1. Sauerstoffverbrauch und Herz-Minutenvolumen in Abhängigkeit der Vigilanz

In allen Versuchen nahmen $\dot{V}O_2$ und HMV mit zunehmender Beruhigung der Tiere, d.h. also beim Vigilanz-Wechsel vom aufmerksamen Wachzustand am Beginn des Versuches zu einem schläfrigen Verhalten zu einem späteren Zeitpunkt der Kontrollperiode deutlich ab, ein Effekt, der umso stärker ausgeprägt war, je höher die Ausgangswerte zu Beginn des Versuches waren.

Beispiele für diese Feststellung sind in Abb. 1 wiedergegeben. Ein Tier (oben im Bild) hatte am Anfang vergleichsweise hohe $\dot{V}O_2$- und HMV-Werte und als Zeichen der Agitiertheit auch eine relativ hohe Herzfrequenz, so daß der mit Beruhigung auftretende Abfall des $\dot{V}O_2$- und HMV besonders augenfällig ist. Der Abfall des HMV ist übrigens hier wie in allen anderen Versuchen im wesentlichen Folge des Abfalls der Herzfrequenz, weniger des Schlagvolumens; denn mit Übergang vom aufmerksamen Wachzustand zum Schlaf fällt in diesem Beispiel die Herzfrequenz von etwa 90 auf etwa 60 Schläge pro Minute relativ stark ab. Trotz zweimaliger Injektion von Thiopental, wodurch das Tier für die folgenden 60 Minuten in einen Narkose-ähnlichen Zustand mit erloschener Reaktionsfähigkeit auf Schmerzreize versetzt wurde, fallen weder $\dot{V}O_2$ noch das HMV unter die im Schlaf gemessenen Werte ab. Beide Parameter steigen aber prompt

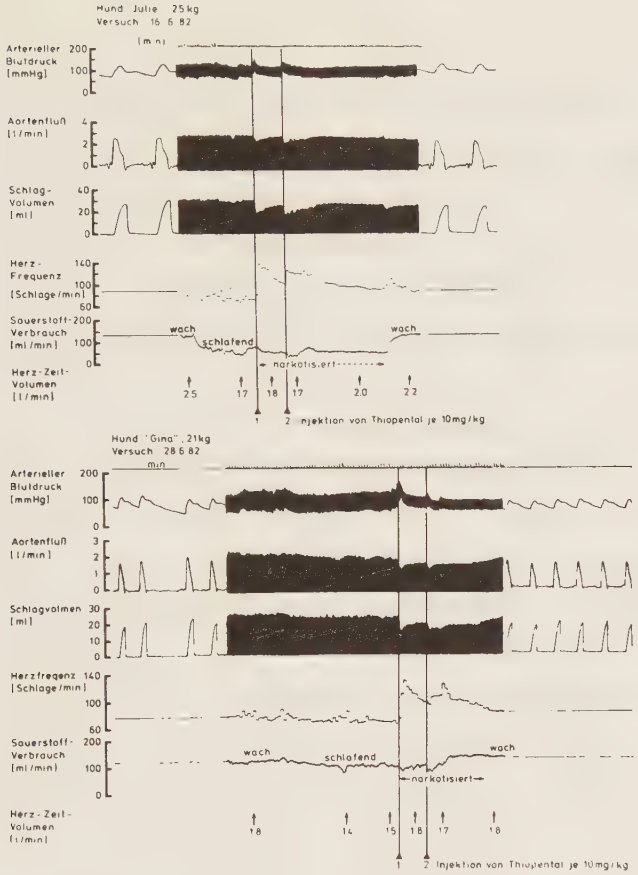

Abb. 1 Sauerstoffverbrauch ($\dot{V}O_2$) und Herz-Minutenvolumen (HMV) bei Vigilanzwechsel vom aufmerksamen Wachzustand zum Schlaf und vergleichsweise in Thiopentalnarkose. Originalregistrierung von zwei Tieren mit unterschiedlicher Agitiertheit zu Beginn des Versuches. Das HMV wurde über chronisch implantierte elektromagnetische Flußaufnehmer registriert.
$\dot{V}O_2$, HMV und Herzfrequenz fallen mit dem Vigilanzwechsel zum Schlaf parallel ab, Effekte, die im oberen Beispiel bei vergleichsweise höherer Herzfrequenz zu Beginn des Versuches als Zeichen der stärkeren Agitiertheit des Tieres stärker ausfallen als unten im Bild. Zu beachten ist ferner, daß in Thiopental-Narkose die niedrigsten während der Kontrollperiode, d.h. also die am schlafenden Tier gemessenen Werte für $\dot{V}O_2$ und HMV nicht unterschritten werden.

an, wenn das Tier am Ende der Versuche wieder aus der Narkose erwacht.

$\dot{V}O_2$ und HMV unterliegen also starken, Vigilanz-abhängigen Schwankungen, und es ist deutlich, daß in diesem Fall der $\dot{V}O_2$ und mit ihm das HMV in Bezug auf die relativ hohen Ausgangswerte am Anfang des Versuches abfallen, daß aber beide Parameter sogar geringfügig ansteigen, wenn man sie mit den minimalen Ruhewerten vergleicht.

Ein ähnliches Bild bietet das weitere Beispiel im unteren Teil der Abb. 1. Dieses Tier war von Natur aus besonders ruhig, was schon am Beginn des Versuches an der niedrigen Herzfrequenz wie auch am niedrigen Blutdruck, $\dot{V}O_2$ und HMV zu erkennen ist. Entsprechend ist hier der Abfall von $\dot{V}O_2$ und HMV mit dem Vigilanz-Wechsel vom aufmerksamen Wach- zum Schlafzustand weniger augenfällig als im Beispiel im oberen Teil der Abb. 1. Hier wie dort erklärt sich aber der Abfall des HMV im wesentlichen aus dem Herzfrequenz-, weniger als aus dem Schlagvolumenabfall.

Trotz zweimaliger Injektion von Thiopental und der begleitenden starken Tachykardie werden auch in diesem Beispiel die minimalen Werte für den $\dot{V}O_2$ und das HMV der Kontrollperiode nicht unterschritten. Mit Erwachen aus der Narkose steigen dann beide Parameter auf etwa die Werte zu Beginn des Versuches an.

Die Beispiele verdeutlichen die in Abhängigkeit von den Ausgangsbedingungen, d.h. von den starken, Vigilanz-abhän-

gigen Schwankungen des $\dot{V}O_2$ und HMV, die allem Anschein nach im wesentlichen das Ausmaß wie wohl auch die Richtung der Effekte einer Narkose bestimmen; denn offensichtlich fallen beide Parameter umso stärker ab je höher sie vor der Narkose sind und sie steigen sogar etwas an, wenn man den Narkose-Effekt auf die Werte im Schlaf bzw. in einem schläfrigen Zustand bezieht.

Die Vermutung, daß die Richtung wie auch das Ausmaß der Wirkung einer Narkose auf $\dot{V}O_2$ und HMV von den Verhältnissen vor der Narkose abhängig ist, bestätigt sich auch in Abb. 2. Hier wurde für alle Versuche der Sauerstoffverbrauch in Narkose, und zwar jeweils fünf Minuten nach den Injektionen von Thiopental den maximalen und minimalen Ruhewerten vor der Narkose wie auch den Werten nach Wiedererwachen aus der Narkose gegenübergestellt. Danach sind $\dot{V}O_2$ und HMV in Thiopentalnarkose zwar deutlich niedriger als die maximalen, aber auch geringfügig höher als die minimalen Ruhewerte. Ähnliches gilt nach Abb. 3 auch für Halothan unter kontrollierter Beatmung.

2. Korrelation zwischen Sauerstoffverbrauch und Herz-Minutenvolumen

Die eingangs erörterten Einzelbeispiele geben des weiteren auch zu der Vermutung Anlaß, daß $\dot{V}O_2$ und HMV eng miteinander korrelieren müssen, wenn man den Wertebereich zwischen körperlicher Ruhe bis hin zum schlafähnlichen Verhalten betrachtet.

Die "Güte" von Korrelation hängt bei gegebenem Meßfehler pri-

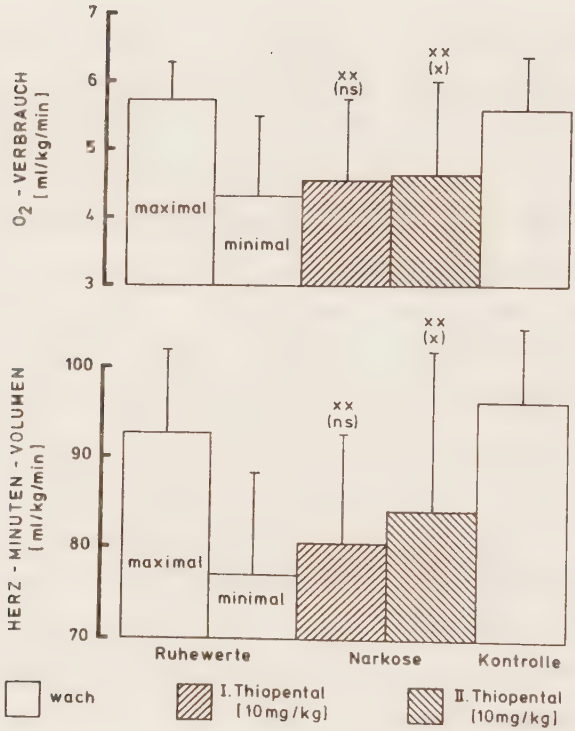

Abb. 2 Sauerstoffverbrauch ($\dot{V}O_2$) und Herz-Minutenvolumen (HMV) vor, während und nach zweimaliger Injektion einer anaesthetischen Dosis von Thiopental.
Mittelwerte (± SE) von 24 Versuchen an sechs abgerichteten Hunden. $\dot{V}O_2$ und HMV (chronisch implantierter Flußaufnehmer) wurden fortlaufend ohne Belästigung der Tiere gemessen. Meßwerte unter Thiopental beziehen sich auf die Werte 5 Minuten nach der Injektion. Student-t-Test für gepaarte Daten:
ns = nicht signifikant, x = $2P < 0.05$, xx = $2P < 0.01$ in Bezug auf die maximalen, die darunterstehenden Werte in Klammern in Bezug auf die minimalen Meßwerte während der Kontrollen.
Die maximalen Ruhewerte beziehen sich auf die Messungen zu Beginn des Versuches im aufmerksamen Wachzustand, die minimalen Werte im schläfrigen Zustand unmittelbar bevor der Narkoseeinleitung.
$\dot{V}O_2$ und HMV fallen in stärkerem Maße beim Vigilanzwechsel vom aufmerksamen Wachzustand zum schläfrigen Zustand ab. In Narkose liegen die Meßwerte deutlich und signifikant unterhalb der maximalen Ruhewerte, aber nach der zweiten Injektion von Thiopental, d.h. in tiefer Narkose deutlich oberhalb der minimalen Ruhewerte. Nach Aufwachen aus der Narkose erreichen $\dot{V}O_2$ und HMV die maximalen Ruhewerte.

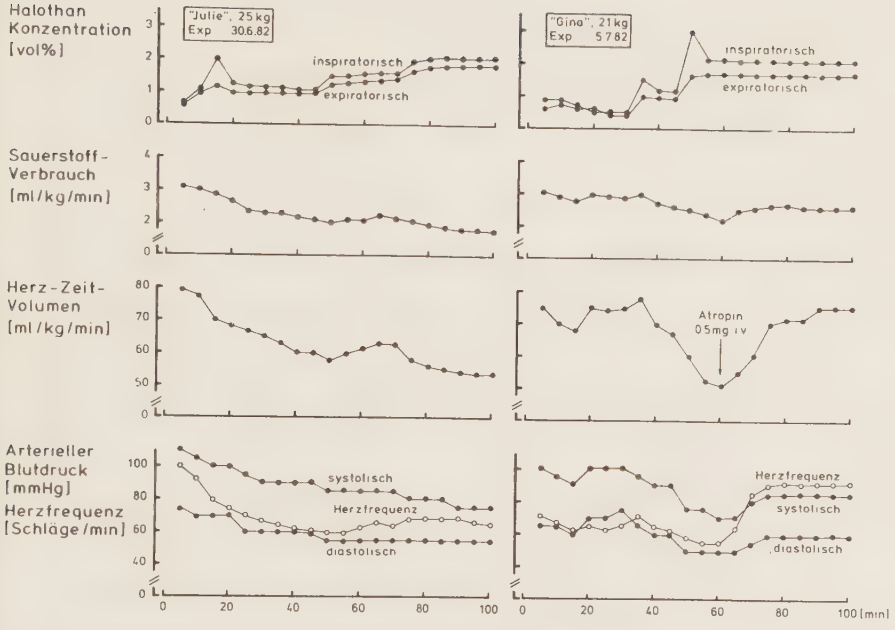

Abb. 3 Sauerstoffverbrauch ($\dot{V}O_2$), Herz-Minutenvolumen (HMV), arterieller Blutdruck und Herzfrequenz in Halothan-Narkose unter künstlicher Beatmung.
Beobachtungen an 2 Hunden, deren niedrigste $\dot{V}O_2$ bzw. HMV-Werte mit 2 bzw. 65 ml/kg/min (Julie) und 2.5 bzw. 50 ml/kg/min (Gina) aus Abb. 3 zu entnehmen ist. Zu beachten ist, daß nach Einleitung der Narkose mit Thiopental bei der niedrigsten Halothan-Konzentration von 0.5 vol% das $\dot{V}O_2$ und das HMV deutlich über den minimalen Werten dieser Tiere liegen, daß der stärkste Abfall beider Parameter bei einer Halothan-Konzentration von 1 vol% auftritt, daß weitere Erhöhungen keinen nennenswerten zusätzlichen Effekt haben und daß schließlich die minimalen $\dot{V}O_2$ und HMV-Werte dieser Tiere selbst in tiefster Halothan-Narkose und selbst nach einer starken mit Atropin behandelten Bradykardie nicht unterschritten werden.

mär von der Weite des Wertebereiches ab. In diesem Zusammenhang sei auf Abb. 4 verwiesen, in der die Ergebnisse der wiederholten Versuche an zwei Tieren dargestellt wurden. In beiden Fällen sind die Gesamtkorrelationen für alle Wertepaare mit r = 0.32 bzw. 0.48 zunächst niedrig. Deutlich enger sind aber die Korrelationen in jedem einzelnen Versuch. Hier liegen die Korrelationskoeffizienten meist über 0.7, sie sind umso höher je weiter die Sauerstoffverbrauchswerte in jedem einzelnen Experiment schwankten. Unter diesem Blickwinkel überraschte der niedrigste Korrelationskoeffizient in diesen Versuchen von r = 0.12 im untersten Teil des Bildes nicht; denn offensichtlich blieb hier der Sauerstoffverbrauch während des gesamten Versuches weitgehend konstant.

Um einen Überblick über die Güte der Korrelation in den einzelnen Versuchen zu geben, wurden die Korrelationskoeffizienten im Histogramm in Abb. 5 dargestellt. Danach sind die Korrelationskoeffizienten in der überwiegenden Zahl der Versuche größer als 0.8 und nur in einer kleineren Gruppe, in der der Sauerstoffverbrauch während des Versuches nur wenig schwankte, liegen sie unter 0.5.

In jedem einzelnen Versuch korrelieren also $\dot{V}O_2$ und HMV recht eng, so daß es erlaubt ist, aus allen Wertepaaren die in Abb. 5 eingezeichnete Gesamtkorrelation zu berechnen. Die Werte vor und nach Abklingen der Narkose, die in Abb. 5 durch Kreuze symbolisiert wurden, repräsentieren

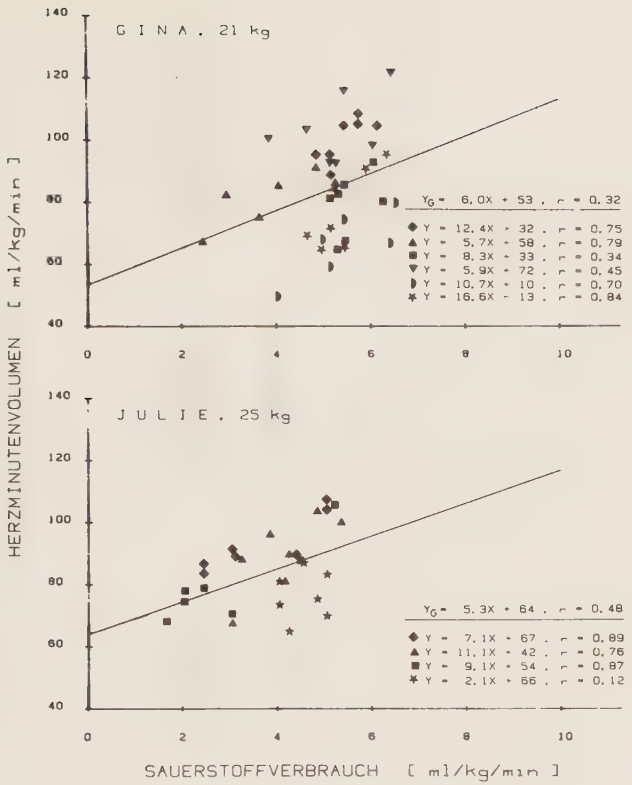

Abb. 4 Verhältnis von Sauerstoffverbrauch ($\dot{V}O_2$) und Herz-Minutenvolumen (HMV) beim Übergang vom aufmerksamen, wachen in einen schläfrigen Zustand. $\dot{V}O_2$ und HMV (chronisch implantierter elektromagnetischer Flußaufnehmer) wurden ohne Belästigung der Tiere fortlaufend gemessen. Ergebnisse wiederholter Versuche an zwei Tieren. Die eingezeichneten Regressionsgerade (y_G) wurden aus allen Wertepaaren berechnet. Die Regressionsgleichungen (y) der einzelnen Versuche wurden tabellarisch aufgeführt.
$\dot{V}O_2$ und HMV korrelieren deutlich miteinander vor allem in denjenigen Einzelversuchen, in denen der Sauerstoffverbrauch sich stark änderte.

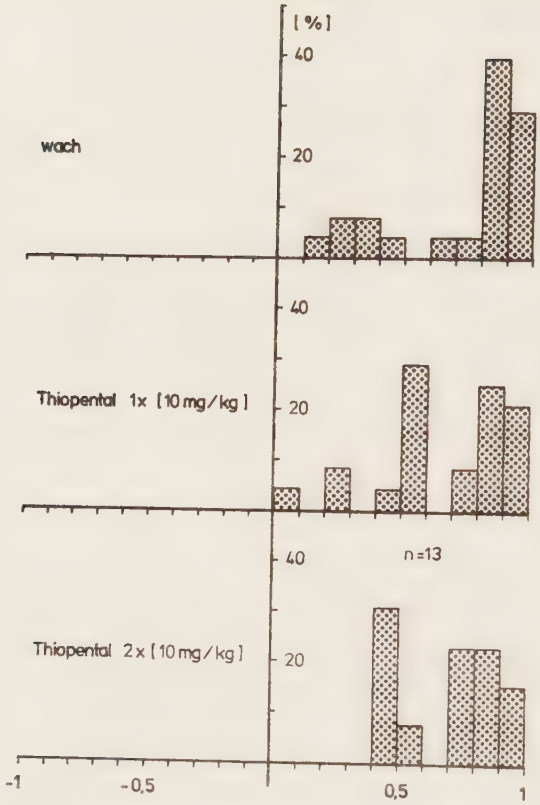

Abb. 5 Häufigkeitsverteilung der Korrelationskoeffizienten aller Versuche.
In allen Versuchen am nicht-narkotisierten Tier wie auch unter Einbeziehung der Werte nach ein- bzw. zweimaliger Injektion von Thiopental korrelieren Sauerstoffverbrauch und Herz-Minutenvolumen positiv miteinander, wobei insbesondere während der Kontrollen in mehr als 2/3 der Fälle die Korrelationskoeffizienten über 0,8 liegen. Die Korrelation zwischen beiden Parametern ist demnach als eng zu bewerten.

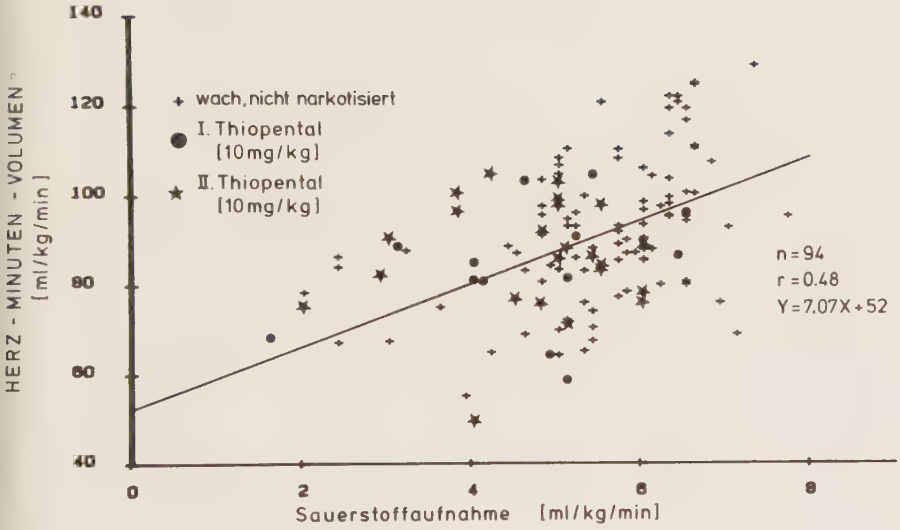

Abb. 5 Beziehung zwischen Sauerstoffaufnahme ($\dot{V}O_2$) und Herz-Minutenvolumen (HMV) mit und ohne Narkose. Ergebnisse von 24 Versuchen an 6 abgerichteten Tieren.
$\dot{V}O_2$ und HMV (chronisch implantierter elektromagnetischer Flußaufnehmer in die Aorta ascendens) wurden fortlaufend gemessen. Thiopental (10 mg/kg) wurde erst zugesetzt, wenn die Tiere schläfrig bzw. eingeschlafen waren.
$\dot{V}O_2$ und HMV korrelieren am nicht-narkotisierten Tier miteinander, und es ist ferner deutlich, daß sich die Meßwerte nach Injektion von Thiopental nicht von den Kontrollen trennen.

weite Meßbereiche mit Sauerstoffverbrauchswerten zwischen 2 - etwa 8 ml/kg/min bzw. HMV-Werten zwischen 50 - etwa 130 ml/kg/min. Beide Parameter korrelieren eng miteinander, was angesichts der interindividuellen Unterschiede mit r = 0.48 auch in einem relativ hohen Korrelationskoeffizienten zum Ausdruck kommt. Besonders beachtenswert ist aber an Abb. 5 vor allem auch die weitere Beobachtung, daß sich die Meßpaare unter Narkose nicht von den Kontrollwerten trennen.
Demnach korrelieren Sauerstoffverbrauch und Herz-Minutenvolumen auch im Bereich niedrigen Stoffwechsels, d.h. im Bereich körperlicher Arbeit bis hin zum schlafähnlichen Verhalten außerordentlich eng, wobei diese enge Wechselbeziehung zwischen beiden Parametern durch eine Narkose mit Thiopental nicht beeinflußt wird.

Diskussion

Die wesentlichen Resultate dieser Studie, daß nämlich erstens $\dot{V}O_2$ und HMV bei physiologischen Änderungen der Vigilanz, d.h. beim Wechsel vom aufmerksamen Wachzustand bis hin zum natürlichen Schlaf eng miteinander korrelieren und daß zweitens Narkose diese Korrelation nicht verändert, ist unter zwei Aspekten interessant:
1. unter physiologischem Blickwinkel im Zusammenhang mit der nutritiven Regulation des Herz-Minutenvolumens im Vergleich mit den Verhältnissen bei Muskelarbeit und
2. unter pharmakologisch-klinischem Blickwinkel für die Kreislaufumstellung in Narkose, speziell für die Interpretation der Narkose-bedingten Herz-Minutenvolumenänderungen.

1. Sauerstoffverbrauch und Herz-Minutenvolumen in Abhängigkeit von der Vigilanz

Ausgangspunkt für diese Studie war die Frage, ob $\dot{V}O_2$ und HMV auch bei niedrigen Stoffwechselbedürfnissen, d.h. auch unterhalb der Grundumsatzwerte wie z.B. natürlichem Schlaf ebenso eng korrelieren wie bei erhöhten Stoffwechselbedürfnissen unter Muskelarbeit (Guyton et al., 1973). Unter Muskelarbeit korrelieren beide Parameter als Zeichen einer exakten Abstimmung zwischen Stoffwechselbedarf der Gewebe und dem Herz-Minutenvolumen außerordentlich eng, daß man dafür die allgemein gültige Gleichung HMV $\left[\text{ml/min}\right] = 6.95\ \dot{V}O_2 + A$

angeben kann, wobei der Ordinatenschnittpunkt A eine individuelle und Species-typische Konstante ist. Beim Hund beträgt A 1.85 l/min (Barger et al., 1956). Solange nun offen war, ob sich diese Korrelation auch im unteren Grenzbereich, d.h. also bei niedrigen Stoffwechselaktivitäten gilt, mußte die Allgemeingültigkeit dieser Gleichung fraglich bleiben, ein Zweifel, der durch die eigenen Versuche ausgeräumt wird.

Daß dieses Problem bislang nicht bearbeitet wurde, hing wohl in erster Linie mit methodischen Schwierigkeiten zusammen, $\dot{V}O_2$ und HMV simultan und fortlaufend ohne Belästigung der Versuchsperson bzw. der Tiere zu registrieren. Durch Anwendung des Verfahrens von Neuhof zur $\dot{V}O_2$-Messung (Neuhof et al., 1973) sowie durch chronische Implantation der elektromagnetischen Flußaufnehmer ließen sich diese Schwierigkeiten weitgehend umgehen. Darüber hinaus erwiesen sich aber auch die Einhaltung von Grundumsatzbedingungen sowie die Abrichtung und Gewöhnung der Tiere an die Versuche als besonders nützlich, weil dadurch Umwelteinflüsse weitgehend unter Kontrolle gebracht bzw. in ihren Auswirkungen erfaßt werden konnten. Die Beispiele in Abb. 1 verdeutlichen in diesem Zusammenhang, in welch starkem Ausmaß selbst bei körperlicher Ruhe und unter Grundumsatzbedingungen, Vigilanzänderungen die Meßergebnisse beeinflussen. Nur durch die fortlaufende Registrierung der Parameter ließen sich derartige Vigilanz-abhängige Schwankungen darstellen und

für die Aufstellung der Korrelationen nutzen.
Ausgehend von körperlicher Ruhe im aufmerksamen Wachzustand nahmen $\dot{V}O_2$ und HMV mit Abnahme der Vigilanz, d.h. mit zunehmender Sedierung im gleichen Verhältnis ab und erreichten - sofern die Tiere spontan einschliefen - im Schlaf ein Minimum, so daß im Endergebnis beide Parameter über den untersuchten Stoffwechselbereich eng miteinander korrelierten. Hier ist anzufügen, daß nach der Formel von Brody ($\dot{V}O_2 = 10.15 \cdot kg^{0.73}$) (Brody, 1945, Kleiber, 1947) die Grundumsatzwerte bei unseren Hunden rund 4.5 ml/min/kg betragen sollten, d.h. die Korrelation zwischen beiden Parametern gilt offensichtlich auch für Stoffwechselaktivitäten unterhalb der Grundumsatzwerte. Trotz der Unterschiede in der Steilheit der Einzelkorrelationen, die nicht nur von Tier zu Tier, sondern auch am gleichen Tier von Tag zu Tag zu beobachten waren, ergab sich aus der Gesamtkorrelation aller Wertepaare die Gleichung HMV $\left[\text{ml/min/kg}\right] = 7.07 \cdot \dot{V}O_2 + 52$. Diese Gerade stimmt im Hinblick auf Steilheit praktisch genau mit derjenigen überein, die bei Hunden unter Muskelarbeit gefunden wurde (HMV (l/min) = $6.95 \cdot \dot{V}O_2 + 1.85$). Verschieden ist der Ordinaten-Schnittpunkt A mit 52 ml/kg/min bzw. 1.02 l/min bei den durchschnittlich 20 kg schweren Hunden dieser Studie. Dieser Unterschied ist nicht gravierend und erklärt sich wahrscheinlich aus dem höheren Körpergewicht des Vergleichskollektivs. Zudem bleibt bei der elektromagnetischen Flußmessung der Koronarfluß unberücksichtigt.

Ungeachtet des relativen Anteils der einzelnen Organe am Gesamtsauerstoffbedarf und -durchblutung, unterstreicht diese Übereinstimmung die generelle Bedeutung des Sauerstoffverbrauchs für die globale Steuerung des HMV, ein Prinzip, das offensichtlich für alle physiologischen Stoffwechselaktivitäten gültig ist.

2. Sauerstoffverbrauch und Herz-Minutenvolumen in Narkose

Von besonderer Bedeutung ist nun die weitere Beobachtung, daß die Stoffwechsel-, d.h. die $\dot{V}O_2$-abhängige Regulation des HMV auch in Narkose funktionstüchtig bleibt; denn alle Meßwerte, die in der Narkose erhoben wurden, trennen sich nicht von den Kontrollen, lassen sich also ohne Zwang in die Korrelation des nicht-narkotisierten Tieres einordnen. Die Narkosewerte liegen insgesamt im mittleren Teil des Wertebereiches, d.h. unterhalb der maximalen, aber auch deutlich oberhalb der minimalen Kontrollwerte. Vermutlich ist deshalb der Narkose-Effekt auf $\dot{V}O_2$ und HMV im wesentlichen von den Ausgangsbedingungen abhängig. Diese Vermutung bestätigt sich beim Vergleich der Narkosewerte mit den Maxima des aufmerksamen wachen Tieres und den Minima des schläfrigen bzw. schlafenden Tieres. Danach erniedrigt Thiopental $\dot{V}O_2$ und HMV zwar relativ zu den maximalen Kontrollwerten, es erhöht sie aber – wenn auch geringfügig – relativ zu den minimalen Kontrollwerten.
Im Hinblick auf $\dot{V}O_2$ deckt sich dieses Resultat mit älteren Arbeiten über die Stoffwechselwirkungen von Cyclopropan

und Äther (Topkin und Artusio, 1956, Thauer, 1957) und verschieden langwirkenden Barbituraten, wie auch mit jüngeren Arbeiten über moderne Narkosemittel wie Halothan, Methohexital und Etomidate (Brismar et al., 1982, Peters et al., 1983).

Die Frage nach der Bedeutung der Ausgangsbedingungen für die Narkose-Effekte für das Herz-Minutenvolumen wurde nach bestem Wissen bisher noch nicht aufgeworfen. Es ist deshalb offen, ob die Abhängigkeit des Narkose-Effektes im Hinblick auf Ausmaß und Richtung, die hier für Thiopental zweifelsfrei dokumentiert wurde, auch für die Beurteilung der Effekte anderer Narkosemittel von Bedeutung ist. Da aber auch in tiefer Halothan-Narkose, wobei durch die kontrollierte Beatmung der Sauerstoffverbrauch zusätzlich vermindert wird, ebensowenig wie in tiefer Thiopental-Narkose der minimale Sauerstoffverbrauch des nicht-narkotisierten Tieres unterschritten wurde, ist anzunehmen, daß Narkose, sofern sie reversibel ist, das HMV nicht unter den minimalen physiologischen Grenzwert wie er etwa im natürlichen Schlaf besteht zu erniedrigen vermag. Auf jeden Fall bleibt die Stoffwechsel-abhängige Regulation des HMV auch in tiefer Narkose mit Thiopental und wohl auch in Halothan in vollem Umfang funktionstüchtig. Die in Narkose zu messenden relativ niedrigen Herz-Minutenvolumina sind deshalb wohl primär Ausdruck des verminderten Sauerstoffverbrauchs in Narkose und nicht etwa Ausdruck der toxischen, negativ-inotropen Nebenwirkung der Narkose-

mittel am Myokard. Folglich ist die Wirkung von Narkosemitteln auf den Kreislauf, speziell auf das HMV nur unter Berücksichtigung des $\dot{V}O_2$ zu beurteilen.

Nach den beschriebenen Beobachtungen an abgerichteten Hunden gelten die bei Muskelarbeit gefundenen Gesetzmäßigkeiten zwischen Sauerstoffverbrauch und Herz-Minutenvolumen auch für den Bereich körperlicher Ruhe über die Grundumsatzwerte bis hin zu den Verhältnissen im natürlichen Schlaf. Narkose verändert diese Gesetzmäßigkeit nicht, so daß offenbar die metabolische bzw. nutritive Regulation des HMV auch in Narkose in vollem Umfang funktionstüchtig bleibt.

Zusammenfassung

Mit den Experimenten sollte überprüft werden, ob die als Ausdruck der metabolischen Regulation des Herz-Minutenvolumens bekannte enge Korrelation zwischen dem Sauerstoffverbrauch ($\dot{V}O_2$) und dem Herz-Minutenvolumen (HMV) auch für Stoffwechselbedingungen, wie sie unter Grundumsatzbedingungen bzw. im natürlichen Schlaf vorherrschen, bestehen bleibt und ob diese Gesetzmäßigkeit auch in Narkose gilt.

Die Ergebnisse stammen von insgesamt 26 Versuchen an 6 abgerichteten Hunden, die unter Grundumsatzbedingungen durchgeführt wurden. In 24 Versuchen wurden die Tiere nach einer 2-4 Stunden dauernden Kontrollperiode zur Bestimmung der Vigilanz-abhängigen Kontrollwerte mit Thiopental (2mal im Abstand von 10 Minuten 10 mg/kg intravenös als Bolus) und in zwei Versuchen mit Halothan (0,5-2 vol% endexspiratorisch) narkotisiert. In Thiopental-Narkose atmeten die Tiere spontan, unter Halothan wurden sie beatmet.

Fortlaufend gemessen wurden ohne Belästigung der Tiere $\dot{V}O_2$, HMV (chronisch implantierte elektromagnetische Flußaufnehmer um die Aorta ascendens), der arterielle Blutdruck (elektromanometrisch nach Punktion einer in eine Hautschlinge vorgelagerte Karotis-Arterie) und die Herzfrequenz. Die Partialdrucke von O_2, CO_2 und der pH-Werte im arteriellen Blut wurden intermittierend

bestimmt.

$\dot{V}O_2$ und HMV wie auch die Herzfrequenz fielen um rund 25 % stark ab, wenn die zunächst nicht-narkotisierten Tiere während der Kontrollperiode aus dem aufmerksamen wachen in einen schläfrigen Zustand verfielen, wobei die niedrigsten Werte während spontaner Schlafphase gemessen wurden. Thiopental wie auch Halothan erniedrigten den $\dot{V}O_2$ und das HMV stark in Bezug auf die maximalen Ausgangswerte, erhöhten sie aber geringfügig, aber statistisch signifikant in Bezug auf die minimalen Werte vor Beginn der Narkose. Vor der Narkose betrugen die maximalen Werte im Mittel ($\pm$ SD) 6.1 ($\pm$0.8) und 97.6 ($\pm$13) für $\dot{V}O_2$ und HMV, die minimalen Werte 4.7 ($\pm$1.2) bzw. 82 ($\pm$17.6) und nach zweimaliger Injektion von Thiopental 4.8 ($\pm$0.3) bzw. 82.8 ($\pm$13.9) [ml/kg/min]. In jedem einzelnen Versuch war eine enge Korrelation zwischen $\dot{V}O_2$ und HMV am nicht-narkotisierten Tier zu konstatieren. Die Regressionsgleichung auf der Basis aller Wertepaare lautet: HMV [ml/kg/min] = $6.95 \cdot \dot{V}O_2 + 52$ und ist identisch mit der Gleichung, die für Hunde unter Muskelarbeit gilt.

Auch für Stoffwechselbedürfnisse unterhalb der körperlichen Ruhewerte bis hin zu dem minimalen, physiologischen Bereich wie er im natürlichen Schlaf anzunehmen ist, wird also das Herz-Minutenvolumen als Ausdruck seiner metabolischen Steuerung vom Sauerstoffverbrauch bestimmt. Dieses regulatorische Prinzip funktioniert in vollem Umfang auch in Narkose.

Literaturverzeichnis

Arndt, J.O., Zindler, M.: Effects of intravenous anesthetics on the circulation and its control.
European Congress of Anesthesiology, Paris, Vol. 3, 1069-1095 (1978)

Barger, A.C., Richards, V., Metcalfe, J., Günther, B.: Regulation of the Circulation During Exercise.
Am J Physiol 184, 613 (1956).

Benedict, F.G.: Vital energetics, Carnegie Institution Publication No. 503, Washington 1938.

Braun, U.: Der Einfluß von Narkosen und Muskelrelaxantien auf den Gesamtsauerstoffverbrauch.
Habilitationsschrift, Tübingen, 1974.

Brody, S.: Bioenergetics and growth.
Baltimore, Waverley Press, 1945.

Brismar, B., Hedenstierna, G., Lundh R., Tokics, L: Oxygen uptake, plasma catecholamines and cardiac output during neurolept-nitrous oxide and halothane anaesthesia.
Acta Anaesth Scand 26, 541-549 (1982)

Fischer, K.: Vergleichende tierexperimentelle Untersuchungen zum Einfluß verschiedener Narkotica auf das Herz.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung, Vol. 69, 11-21, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 1973.

Gothe, B., Altose, M.D., Goldman, M.D., Cherniack, N.S.: Effect of quiet sleep on resting and CO_2-stimulated breathing in humans.
J Appl Physiol: Respirat.Environ. Exercise Physiol. 50(4), 724-730 (1981).

Guyton, A.C., Jones, C.E., Coleman, Th.: Circulatory Physiology: Cardiac output and its regulation.
Sanders, Philadelphia 1973.

Herr, G.P., Sullivan, S.F., Khambatta, H.J., Crane, R.: On-line acquisition of pulmonary gas exchange data.
IEEE Trans Biomed Eng 25, 83-90 (1978).

Kleiber, M.: Body size and metabolic rate.
Physiol Rev. 27, 511 (1947).

Mikat, M., Peters, J., Zindler, M., Arndt, J.O.: Oxygen Consumption in awake, sleeping and anesthetised dogs.
Anesthesiology, submitted.

Neuhof, H., Hey, D., Glaser, E., Wolf H., Lasch, H.G.: Schocküberwachung durch kontinuierliche Registrierung der Sauerstoffaufnahme und anderer Parameter.
Dtsch Med Wochenschr 98, 1227-1234 (1973).

Nunn, J.F., Matthews, R.L.: Gaseous exchange during halothane anesthesia: the steady respiratory state.
Br J Anaesth 31, 330-340 (1959).

Patterson, J.L., Goetz, R.H., Doyle, J.T., Warren, J.V., Gauer, O.H., Detweiler, D.K., Said, S.I., Hoernicke, H., McGregor, M., Keen, E.N., Smith, H.M., Hardie, E.L., Reynolds, M., Flatt, W.P., Waldo, D.R.: Cardiorespiratory Dynamics in the Ox and Giraffe, with Comparative Observations on Man and other Mammals.
Annals of The New York Academy of Sciences, 127, 393-413, 1965.

Shackman, R., Graber, G.I., Redwood, C.: Oxygen Consumption and Anaesthesia.
Clinical Science 10, 219-228 (1951).

Smith, N.T., Smith, P.: Circulatory effects of modern inhalation anesthetic agents.
In: Modern Inhalation Anesthetics Handbood Exp. Pharmacol. XXX, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 1972.

Sonntag, H., Donath, U., Hillebrand, W., Merin, R.G., Radke, J.: Left Ventricular Function in Conscious Man and during Halothane Anesthesia.
Anesthesiology 48, 320-324 (1978).

Stefánnson, T., Wickström, I., Haljamäe, H.: Hemodynamic and Metabolic Effects of Ketamine Anesthesia in the Geriatric Patient.
Acta Anaesth Scand 26, 371-377 (1982).

Thauer, R.: Kreislauf in Narkose.
Verh Dtsch Ges Kreislauff 23, 1 (1957).

Topkins, M.J., Artusio, J.F.: The Effect of Cyclopropane and Ether on Oxygen Consumption in the Unpremedicated Surgial Patient.
Curr Res Anesth 35, 350-356 (1956).

Herrn Prof. Dr. J. O. Arndt danke ich für die Überlassung des Themas.

In dankenswerter Weise halfen mir Herr M. Krossa, grad.Ing., beim Aufbau der Methode, Herr L.F. Samodelov, Dipl.Biol., und Fräulein P. Bednarski beim Experimentieren sowie Herr Dr. med. K.-D. Stühmeier bei der Datenanalyse.

Mit Unterstützung durch den Sonderforschungsbereich 30 Cardiologie Düsseldorf.

Ohne das Stipendium der Alexander von Humboldt-Stiftung wäre es mir nicht möglich gewesen, diese Studie durchzuführen.

L e b e n s l a u f

Am 1. September 1935 wurde ich als Sohn des Arztes Bi Shou-sung in der Provinz Jiang-Xi, China, geboren. Von 1940 bis 1946 ging ich zur Grundschule, danach zur Oberschule und legte im Sommer 1952 in der Stadt Ganzhou, Provinz Jiang-Xi, das Abitur ab. Von 1952 bis 1957 studierte ich an der Hochschule in Wuhan, Provinz Hu-Bei, Medizin. Ab Herbst 1957 arbeitete ich in der 2. Klinik der Wuhaner Medizinischen Hochschule als Assistenz-Arzt, Oberarzt und zuletzt als Chefarzt und Dozent des Faches Anaesthesiologie.

Seit Herbst 1981 arbeite ich als Stipendiat der Alexander von Humboldt-Stiftung in der Abteilung für Experimentelle Anaesthesiologie und am Institut für Anaesthesiologie der Universität Düsseldorf.